Quo-Test® A1C

INFORMATIONSMAPPE

Quo-Test® A1C
HbA1c Analysator - VOLLAUTOMAT

© **MICRO-MEDICAL** Instrumente GmbH · D-61462 Königstein / Ts. · Telefon: +49 (0) 61 74/29 96-0 · Fax: +49 (0) 61 74/2 32 03
info@micromedical.de · www.micromedical.de · www.food-detective.de

Stand: 01.07.09

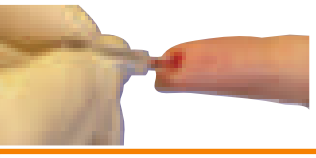
HBA1C

INFORMATIONSBROSCHÜRE

Inhaltsverzeichnis

- Prospekt QUO-Test A1C
- Ergebnishandzettel
- Plakat
- Was ist HBA1C?
- HBA1C Wert und durchschnittlicher Blutzuckerwert
- Häufige Beschwerden beim Auftreten von Diabetes
- Fortbildung: Was Sie schon lange über das HBA1C wissen wollten
- Presse: Diabetesrisiko
- Info: Deutsche Diabetes Gesellschaft
- Referenz: Landes Apothekerkammer Rheinland-Pfalz
- Kurzanleitung
- Packungsbeilage
- Preisliste
- Mietvereinbarung
- Bestellschein

© **MICRO-MEDICAL** Instrumente GmbH · Falkensteiner Straße 4 · 61462 Königstein
Tel. 0 61 74/29 96-0 · Fax: 0 61 74/2 32 03 · E-Mail: info@micromedical.de
www.micromedical.de



Quo-Test® A1C

IT'S NEVER BEEN SO EASY

Quo-Test® A1C

Quotient Diagnostics ist stolz darauf den Quo-Test A1C präsentieren zu können. Der erste Parameter auf dieser Plattform ist ein Sofort-Test für das Glucose-Hämoglobin (A1C). Weitere wichtige Point-of-Care Parameter werden in naher Zukunft folgen und damit die Testmöglichkeiten der Quo-Testplattform erweitern.

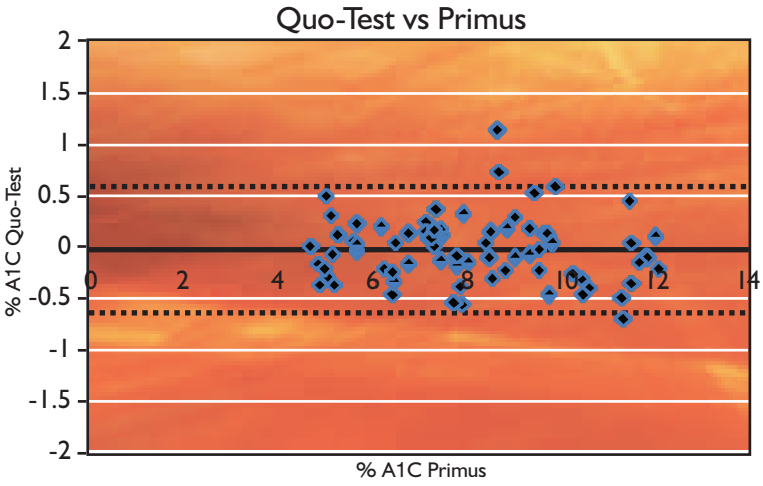
Quo-Test A1C nutzt die bekannte Affinität von Boronsäure zur Bindung mit cis-Diol-Gruppen, die auf Kohlenhydraten beruhen. Quo-Test A1C ist ein homogenes Testsystem, das keine Trennschritte erfordert. In der Praxis bedeutet dieser Ansatz für den Anwender Vorteile in Bezug auf Bedienerfreundlichkeit, Geschwindigkeit und Systemzuverlässigkeit. Dadurch werden auch Fehlmessungen, die aufgrund der Bedienung durch verschiedene Anwender entstehen können, nahezu ausgeschlossen.

Präzision & Genauigkeit

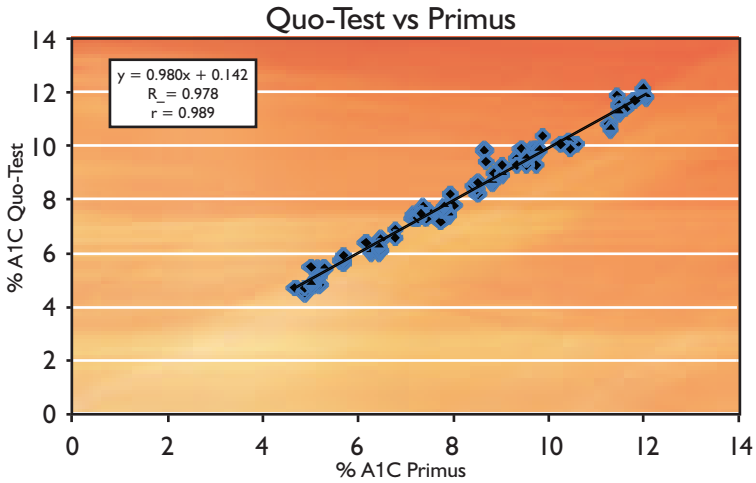
Quo-Test A1C bietet höchste Genauigkeit und Präzision und eignet sich ideal für Kleinlabore und Arztpraxen. Quo-Test liefert schnelle Messergebnisse, die den Anforderungen der Ärzte und Patienten in der heutigen schnelllebigen Zeit entsprechen. Der Quo-Test A1C entspricht der IFCC-Referenzmethode und liefert Resultate entsprechend den jeweiligen Leitlinien der DCCT-, IFCC-, Mono-S- oder JDS. Quo-Test A1C ist zertifiziert entsprechend NGSP. Die Kalibrierungsdaten für jede Reagenzcharge werden über einen Barcode in den Quo-Analysator eingelesen. Dies ist für jede Charge nur einmal notwendig.

Sample	Normal	Abnormal
Mean	5.3%A1C	9.9%A1C
Within Run repeatability %CV (n=20)	2.6%	1.9%
Between day imprecision %CV 20 days n=4	1.4%	0.9%
Total imprecision %CV 20 days (n=4)	2.8%	2.5%

Bland-Altman-Diagramm



Korrelation



Unvergleichbar einfach und zuverlässig

Mit Hilfe einer patentierten homogenen Technologie nutzt Quo-Test A1C das Phänomen des Fluoreszenzquenching, bei der sich die Fluoreszenz eines Borsäurekonjugats verringert, wenn es an glykosyliertes Hämoglobin gebunden wird. Der Quo-Test-Analysator automatisiert das Testverfahren, indem es bei einer Probe simultan die Absorption und Fluoreszenz misst. Die Einfachheit dieses homogenen Testverfahrens schafft ein einfaches und zuverlässiges System. In Verbindung mit einer Software, einer einfachen Benutzeroberfläche sowie einer automatischen Fehlererkennung, ist das System überaus benutzerfreundlich.

Der Quo-Test A1C ist ein kleines und handliches Tischgerät sowie leicht transportierbar.

Minimale Handhabung...

Minimaler Zeitaufwand

Es gibt nichts Einfacheres als das Quo-Test-A1C-System

- Kapillarblutentnahme vom Finger mit dem Probenröhrchen, nur 4 µl
- Probenröhrchen in die Kartusche einsetzen
- Kartusche in den Analysator einsetzen und Tür schließen

Der Analysator erkennt die Kartusche, startet den Test und liefert automatisch das Resultat nach 4 Minuten.

Effiziente Verwaltung von Patientendaten und Qualitätskontrolle (QC)

Ein vielseitiges System zur Verwaltung von Patientendaten und Bereitstellung der notwendigen Konnektivität zu Datenverwaltungssystemen trägt zur Benutzerfreundlichkeit bei. Alle Messwerte werden im Gerätespeicher gesichert und können über die Tastatur abgerufen werden. Ein kleiner, optionaler Etikettendrucker kann angeschlossen werden, wenn die Messwerte für die Unterlagen ausgedruckt werden müssen. Die Namen des Patienten und des Anwenders können zusammen mit den Messwerten mit Hilfe eines standardmäßig bereit gestellten tragbaren Barcodelesegerätes gespeichert werden.

Das Barcodelesegerät wird ebenfalls eingesetzt für die QC-Kontrolle indem einfach der Barcode der Quo-Test Kontrolllösung eingescannt wird. QC-Resultate werden zusammen mit der Lot-Nummer und dem positiven/negativen QC-Resultat versehen.

Eine USB-Schnittstelle ermöglicht den Upload aller Messwerte auf einen PC oder LIS.

Quo-Test Analysator

Analysator	
Größe	205 mm (H) x 205 mm (L) x 135 mm (B)
Gewicht	1,3 kg
Display	monochromes Display mit blauer LCD-Hintergrund-beleuchtung 128x64 Pixel, sichtbarer Bereich 70x39 mm
Anschlüsse	USB 2.0 (slave), Drucker (seriell), Barcodescanner (PS/2)
Datenspeicherkapazität	7000 Dateneinträge
Stromversorgung	
Netzteil	separates AC/DC-Netzteil
Eingang	100-240 VAC, 50-60 Hz, 30 W
Ausgang	24 V DC, 1,25 A

Quo-Test A1C Test	
Verfahren	Boronataffinitäts-Fluoreszen-Quenching
Bereich	4 – 17%
Probenmenge	ca. 4µl Kapillarblut
Testdauer	4 Min.
Ungenauigkeit	<3%
Hämoglobinvarianten	unbeeinflusst von Hb AS, Hb AC, Hb AD, Hb AE, Hb AJ, Hb SS, Hb CC, Hb SC, Hb EE, b-Thalassämie und erhöhtem fetalem Hämoglobin (bis zu 30%)

QUOTIENT DIAGNOSTICS LIMITED

ISO 13485: 2003 Accredited

MICRO-MEDICAL Instrumente GmbH
Falkensteiner Straße 4
D-61462 Königstein/Taunus
Tel.: 0 61 74/29 96-0
Fax: 0 61 74/2 32 03
www.micromedical.de
E-Mail: info@micromedical.de

Aktion
„HbA1c Soforttest“

Kennen Sie Ihr
Quartals-Blutzuckergedächtnis?
Sind Sie Diabetes gefährdet?

1 Tropfen Blut und nur 5 Minuten ...

... für Ihre Vorsorge!

Testen Sie jetzt Ihren Langzeitblutzuckerwert!
Sprechen Sie uns an!

BIN ICH BETROFFEN?

Rund 6 Millionen Menschen in Deutschland sind betroffen.

Ist in Ihrer Familie ein Diabetesfall bekannt?
Haben Sie Bluthochdruck?
Sind Ihre Cholesterinwerte erhöht?
Haben Sie Übergewicht?

Falls Sie eine dieser Fragen mit „**JA**“ beantworten – sprechen Sie uns an!

HBA1C - DAS BLUTZUCKERGEDÄCHTNIS!

Der HBA1C Wert gibt Auskunft über die Blutzuckerwerte der vergangenen acht bis zwölf Wochen. Gemessen wird dabei wie viel Prozent des roten Blutfarbstoffs (Hämoglobin) sich mit Traubenzucker (Glukose) verbunden haben. Der HBA1C ist abhängig von der durchschnittlichen Höhe des Blutzuckers.

Die Ergebnisse unterschiedlicher Labors können beim HBA1C Wert schwanken. Grund hierfür können verschiedene Untersuchungsmethoden sein.

WARUM IST EIN NORMALER BLUTZUCKERWERT WICHTIG?

Wenn es gelingt die Blutzuckerwerte im normalen Bereich zu halten, dann lässt sich das Auftreten von Folgeerkrankungen verzögern, ja sogar vermeiden. Einerseits gibt es Typ-2-Diabetiker, bei denen gerade Diabetes festgestellt wurde, die jedoch bereits Folgeschäden eines überhöhten Blutzuckers entwickelt haben. Andererseits gibt es auch Diabetiker, die schon seit Jahrzehnten diese Krankheit haben, ohne dass es zu Veränderungen an Nieren, Augen oder Füßen gekommen ist. Letzteres sollte auch Ihr Ziel sein.

WAS BEDEUTET HBA1C?

„HB“ steht für Hämoglobin. Das ist der wichtigste Eiweißstoff der roten Blutkörperchen. Er transportiert Sauerstoff von der Lunge zu den Körperzellen und beseitigt das dort entstandene Kohlendioxid. Ein Teil des Hämoglobins verbindet sich unlösbar mit dem im Blut befindlichen Zucker. Der HBA1C Wert gibt an, wie viel Hämoglobinmoleküle untrennbar mit Zucker verbunden sind. Bei einem Stoffwechselgesunden der einen mittleren Blutzuckerspiegel von 90 mg/dl hat, sind etwa 5% aller Hämoglobinmoleküle untrennbar mit Zucker verbunden.

VORBEUGEN DURCH REGELMÄSSIGE MESSUNG

Der HBA1C Wert ist unbestechlich!

Unser Soforttest hilft die Krankheit frühzeitig zu erkennen und gezielt gegen zu steuern.

Versuchen Sie Ihre Blutzuckerwerte im normalen Bereich zu halten!

Wir helfen Ihnen dabei und …

… MESSEN IHREN LANGZEITBLUTZUCKERWERT SCHNELL UND UNKOMPLIZIERT

TESTBERICHT „Langzeitblutzuckerwert“

Daten der Testperson

Vorname: _____ Name: _____

Datum der Messung:	HbA1c Richtwerte	Ihr HbA1c Ergebnis
Normalbereich für Nichtdiabetiker	< 6%	
Gute Diabeteseinstellung	6-7%	
Diabeteseinstellung sollte optimiert werden	> 7%	
Unbefriedigende Diabeteseinstellung	> 8%	

Ein alleiniger HbA1c Test eignet sich nicht für die endgültige Diagnose „Diabetes“, sondern bedarf einer zusätzlichen Beurteilung mit Nüchtern-Blutzuckerwerten.

Abweichend von oben genannten Richtwerten kann Ihr Arzt je nach Ihren gesundheitlichen Verhältnissen individuelle Richtwerte für Sie bestimmen.

Apothekenstempel:

Die Hinweise dieser Broschüre sollen nicht Ihren Arztbesuch ersetzen, denn nur Ihr Arzt kann eine Diagnose erstellen! Wir wollen gemeinsam mit Ihrem Arzt Ihre Gesundheit erhalten.

Copyright: **MICRO-MEDICAL** Instrumente GmbH, Königstein 04/2008

Aktion
„HbA1c Soforttest“

Kennen Sie Ihr Quartals-Blutzuckergedächtnis? Sind Sie Diabetes gefährdet?

Ist in Ihrer Familie ein Diabetesfall bekannt?
Haben Sie Bluthochdruck?
Sind Ihre Cholesterinwerte erhöht?
Haben Sie Übergewicht?

Falls Sie eine dieser Fragen mit „**JA**“ beantworten – sprechen Sie uns an!

1 Tropfen Blut und nur 5 Minuten ...

... für Ihre Vorsorge!

Vorbeugen durch regelmäßige Messung.
Testen Sie jetzt Ihren Langzeitblutzuckerwert!

Copyright: **MICRO-MEDICAL** Instrumente GmbH, 61462 Königstein, 06/2007

Was ist HBA1C?

HB steht für Hämoglobin.
Das ist der wichtigste Eiweißstoff der **roten Blutkörperchen.** Er transportiert Sauerstoff von der Lunge zu den Körperzellen und beseitigt das dort entstandene Kohlendioxid. Ein Teil des Hämoglobins verbindet sich unlösbar mit dem im Blut befindlichen Zucker (Glukose).

Bei einem Stoffwechselgesunden, der einen mittleren Blutzuckerspiegel von 90mg/dl hat, sind etwa 5% (entspricht → 31mmol/l) aller Hämoglobinmoleküle untrennbar mit Zucker verbunden. **Diese Prozentzahl bezeichnet man als HBA1C-Wert**. Wenn der mittlere Blutzuckerspiegel höher ist, verbinden sich mehr Hämoglobinmoleküle mit Zucker und der HBA1C-Wert erhöht sich.

Die verzuckerten Hämoglobine werden vom Körper nach ca. 90-120 Tagen wieder abgebaut. Somit spiegelt der HBA1C-Wert den durchschnittlichen Blutzuckerspiegel der vorhergehenden 3 Monate wider, gleichgültig, ob die Werte in der Zwischenzeit stark angestiegen oder gesunken sind.

© **MICRO-MEDICAL** Instrumente GmbH · Falkensteiner Straße 4 · 61462 Königstein
Tel. 0 61 74/29 96-0 · Fax: 0 61 74/2 32 03 · E-Mail: info@micromedical.de
www.micromedical.de

Durchschnittlicher Blutzuckerwert		HbA1c-Wert
347 mg/dl	→	13% / 119 mmo/l
314 mg/dl	→	12% / 108 mmo/l
280 mg/dl	→	11% / 97 mmo/l
247 mg/dl	→	10% / 86 mmo/l
214 mg/dl	→	9% / 75 mmo/l
180 mg/dl	→	8% / 64 mmo/l
147 mg/dl	→	7% / 53 mmo/l
114 mg/dl	→	6% / 42 mmol/l
80 mg/dl	→	5% / 31 mmol/l

© **MICRO-MEDICAL** Instrumente GmbH · Falkensteiner Straße 4 · 61462 Königstein
Tel. 0 61 74/29 96-0 · Fax: 0 61 74/2 32 03 · E-Mail: info@micromedical.de
www.micromedical.de

Häufige Beschwerden beim Auftreten von Diabetes

- Vermehrter Durst und vermehrtes Wasserlassen
- ungewollte Gewichtsabnahme
- Wadenkrämpfe
- Sehstörungen
- schlecht heilende Wunden
- Juckreiz im Genitalbereich

Folgeschäden bei Diabetes

- Herzinfarkte (40% der Herzkatheterpatienten sind Diabetiker)
- diabetische Füße (28.000 Amputationen pro Jahr werden bei Diabetikern durchgeführt)
- Sehstörungen bis Erblindung (80% der Späterblindungen sind Diabetiker)

Was tun, um Folgeschäden zu vermeiden?

- regelmäßige Blutzuckerkontrolle
- vierteljährliche Kontrolle des HbA1c-Wertes

© **MICRO-MEDICAL** Instrumente GmbH · Falkensteiner Straße 4 · 61462 Königstein
Tel. 0 61 74/29 96-0 · Fax: 0 61 74/2 32 03 · E-Mail: info@micromedical.de
www.micromedical.de

Quelle:
Ch. Stettler, B. Mueller, P. Diem
Abteilung für Endokrinologie undDiabetologie,
Universität Bern, Inselspital, CH-3010 Bern

Was Sie schon lange über das HbA_{1c} wissen wollten

Zusammenfassung

Die irreversible, nicht-enzymatische „Glykosylierung“ – oder besser Glykierung – der β-Kette von Hämoglobin A führt zu Hämoglobin A_{1c} (HbA_{1c}), welches in der Elektrophorese oder Ionenaustauschchromatographie schneller „wandert“ als Hämoglobin A. Das Ausmass der Glykierung ist abhängig vom Blutglukosegehalt, das HbA_{1c} korreliert positiv mit der mittleren Blutglukosekonzentration der vorausgegangenen 6 bis 8 Wochen. Die Bestimmung von HbA_{1c} ist zum Goldstandard in der Diabetes- Therapiekontrolle geworden. Es stehen dabei heute vier Messtechniken (Ionenaustauschchromatographie inklusive HPLC, Elektrophorese, Affinitätschromatographie und Immunoassay) mit über 20 verschiedenen Bestimmungsmethoden zur Verfügung. Die „Normwerte“ der verschiedenen Assays variieren und mit Ihnen auch die Referenzbereiche, welche eine gute bzw. unzureichende Stoffwechselkontrolle anzeigen.

HbA_{1c}-Werte, die in verschiedenen Labors bestimmt wurden, sind nicht oder nur beschränkt vergleichbar, selbst wenn die *gleiche* Assay-Methode verwendet wurde. Unabdingbare Voraussetzung für eine Möglichkeit zum Vergleich wäre eine internationale Standardisierung der verfügbaren HbA_{1c}-Assays. Bestrebungen dazu sind im Gange. Jeder in die Diabetesbehandlung involvierte Arzt sollte sich deshalb vergegenwärtigen, mit welchem Assay und mit welcher Präzision die HbA_{1c}-Werte bestimmt werden, welches der Referenzbereich für den *verwendeten* Assay ist und welches mögliche Assay-Störfaktoren sind (pathologische Hämoglobine bei Hämoglobinopathien, modifizierte Hämoglobine, beispielweise infolge von Carbamylierung bei Niereninsuffizienz oder bei chronischem Alkoholkonsum). Darüber hinaus sollte zur Kenntnis genommen werden, dass zahlreiche Faktoren den HbA_{1c}-Wert direkt beeinflussen (beispielsweise Eisenmangel-Anämie, verkürzte Überlebensdauer der Erythrozyten.
Keywords: Diabetes mellitus; Hämoglobin A_{1c}; glykosyliertes Hämoglobin

Einleitung

Die Bestimmung des (prozentualen) Anteils von Hämoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) am gesamten Hämoglobin ist heute unbestritten der wichtigste Parameter zur Beurteilung der Diabeteseinstellung und sollte bei jedem Diabetiker wenigstens zweimal pro Jahr erfolgen. Jeder in die Diabetesbehandlung involvierte Arzt sollte sich aber die folgenden Fragen stellen: Mit welchem Assay werden die HbA_{1c}-Werte bestimmt? Welches sind die Normwerte für den *verwendeten* Assay? Welche Faktoren können den Assay „stören“ (pathologische Hämoglobine bei Hämoglobinopathien, modifizierte Hämoglobine, beispielsweise infolge von Carbamylierung bei Niereninsuffizienz)? Welche Faktoren stören zwar nicht den Assay, beeinflussen aber dennoch direkt den HbA_{1c}-Wert (verkürzte Überlebensdauer der Erythozyten, Anämie)? Müssen bei einem Diabetiker das Hämoglobin, die Retikulozuyten sowie die Hämoglobin-Elektrophorese bestimmt werden, um HbA_{1c}-Werte konklusiv beurteilen zu können? Wie ist die Assay-Performance (Präzision)? Dürfen HbA_{1c}-Werte vom gleichen Patienten, die in verschiedenen Labors mit der gleichen Assay-Methode bestimmt wurden, verglichen werden? In der folgenden Übersicht findet sich eine Antwort auf diese Fragen

Zur Geschichte des Glykohämoglobins (HbA_1/HbA_{1c})

Normale Hämoglobine sind beim gesunden Erwachsenen (chromatographisch) heterogen. Hauptfraktion des normalen Hämoglobins ist das Hämoglobin A. Daneben sind weitere (elektrophoretisch und säulenchromatographisch abtrennbare) Subfraktionen bekannt. Ende der 60er Jahre wurden im Blut von Diabetikern erhöhte Mengen einer solchen Hämoglobin-Subfraktion nachgewiesen, welche in der Elektrophorese oder der Ionenaustauschchromatographie schneller „wanderte“ als das Hämoglobin A. Sie wurde schließlich identifiziert und als HbA_{1c} bezeichnet. In der Folge wurde die positive Beziehung zwischen mittlerer Blutzuckerkonzentration über die vorhergehenden 6-8 Wochen und den HbA_{1c}-Werten entdeckt, die HbA_{1c}-Bestimmung in die klinische Praxis eingeführt und die Bestimmungsmethoden weiterentwickelt, was die Diabetiker-Betreuung entscheidend prägen sollte. Heute stellt die HbA_{1c}-Bestimmung den „gold standard“ für die Stoffwechselkontrolle bei Diabetes mellitus dar. Die Bedeutung der HbA_{1c}-Bestimmung hat in den 90er Jahren noch zugenommen, da nachgewiesen werden konnte, dass sowohl bei Typ-1- als auch bei Typ-2-Diabetes die Verbesserung der Diabeteseinstellung - ablesbar am HbA_{1c}-Verlauf – zu einer Senkung der mikrovaskulären Komplikationsrate führt. Der Nachweis gelang durch zweiherausragende Studien: DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) und UKPDS (UK Prospetive Diabetes Study).

Chemische Struktur des Glykohämoglobins (HbA_1/HbA_{1c})

Wie bereits erwähnt, sind normale Hömoglobine beim gesunden Erwachsenen (chromatographisch) heterogen, und zwar bedingt durch einen Polymorphismus der „nicht“-α-Ketten und als Folge von posttranslationellen Modifikationen. Ersteres führt dazu, dass beim gesunden Erwachsenen neben Hämoglobin A ($\alpha 2\beta 2$) auch fetales Hämoglobin ($\alpha 2\gamma 2$) und Hämoglobin A2 ($\alpha 2\delta 2$) vorkommen. Bei den übrigen Subfraktionen des Hämoglobins handelt es sich vorwiegend um „Glykosylierungs“-Produkte von Normalhämoglobin mit Hexosen bzw. Hexosephosphaten (posttranslationelle Modifikation). Diese Glykosylierung – oder besser Glykierung – hat man sich so vorzustellen[1]: Die Reaktion der Glykierung erfolgt nicht-enzymatisch und wird in ihrem Ausmass durch die relativen Konzentrationen des reagierenden Monosaccharids und des Hämoglobins bestimmt. Es handelt sich um eine Kondensationsreaktion. Und zwar wird Glukose (konzentrationsabhängig) über die Carbonylgruppe mit freien Aminogruppen (N-terminal oder ε-Aminolysin) des Hämoglobins nicht-enzymatisch und reversibel zu einer Aldiminverbindung (Schiff-Base) verknüpft. Erst in einem zweiten, wesentlich langsameren Prozess entsteht durch eine sogenannte Amadori-Umlagerung die stabile Form des sogenannten Glykohämoglobins, ein Ketoamin[2]. Die zuerst entstehende Aldiminverbindung ist sehr labil. Sie kann innert weniger Stunden wieder in ihre Komponenten zerfallen. Die Amadori-Umlagerung in die stabile Ketoaminverbindung hingegen erfolgt etwa 50mal langsamer. Kurzfristige Erhöhungen der Blutglukose (beispielsweise im Rahmen eines oralen Glukose-Toleranztests) beeinflussen deshalb die Konzentration dieser Ketoaminverbindungen nicht. Bei der Beurteilung der mittleren Glykämielage („Blutzuckergedächtnis“) in der Diabeteskontrolle interessiert einzig die stabilere Form des Glykohämoglobins. Das bedeutet, dass die labilen Aldiminverbindungen vor der Analyse entfernt (durch Ansäuern, Dialyse, Semicarbazid-Zugabe) oder dass spezifische Methoden zur isolierten Erfassung der Ketoaminverbindungen (Affinitätschromatographie, Immunoassay; s. Tab.1) gewählt werden müssen.

Die Auftrennung der HbA_1-Komponenten wie auch gewisser nicht-β-aminoterminaler Glykohämoglobine erfordert eine besondere Analytik, beispielsweise die Kationenaustauschchromatographie. Die schnell wandernde Fraktion wird dabei als HbA_1 bezeichnet und von der Hauptfraktion $HbA1_0$ unterschieden. Die Subfraktion HbA_1 kann dabei in grossen Säulen bei langsamer Chromatographie und veränderten Pufferlösungen in weitere Fraktionen unterteilt werden: HbA_{1a1}, HbA_{1a2}, HbA_{1b} und Hba_{1c} (s.Tab. 2). In den meisten analytischen Systemen werden die HbA_{1a}-Komponenten aber nicht und die HbA_{1b}-Komponenten nur andeutungsweise aufgetrennt. Komplizierend kommt hinzu, dass auch die Hauptfraktion HbA_0 teilweise glykosylilert wird, was mit den üblichen Chromatographiemethoden jedoch nicht erfassbar ist.

[1] Da keine eigentlichen Glykoside entstehen, sollte der Bergriff der Glykosylierung ersetzt werden durch den begriff Glykierung (engl. Glycation)

[2] Der Begriff ≪Glycohämoglobin≫ ist eigentlich nicht korrekt (kein Glykoprotein!)

Tabelle 1
Verschiedene Methoden der HbA_{1c}-Bestimmung, mögliche Störfaktoren

Methode	Gemessene Fraktion	Störfaktor labile Hämoglobin-Form/Aldimin	Störfaktor erhöhtes fetales Hämoglobin*	Störfaktor Varianten-Hämoglobin (HbS, HbC, HbE)	Störfaktor modifiziertes Hämoglobin
Affinitäts-Chromatographie	totales glykiertes Hämoglobin→ Hba_{1c}-Aquivalente	- korrekte Messung des glykierten Hämoglobins	- korrekte Messung des glykierten Hämoglobins	- korrekte Messung des glykierten Hämoglobins	- korrekte Messung des glykierten Hämoglobins
Elektrophorese	HbA_1/HbA_{1c}	+ muss eliminiert werden	+/- muss erkannt und Resultat entsprechend korrigiert werden	+/- muss erkannt und Resultat entsprechend korrigiert werden	+ interferierende Substanzen als glykiertes Hämoglobin gemessen
Ionenaustausch-Chromatographie	HbA_1/HbA_{1c}	+ muss eliminiert werden	+ falsch hohes Resultat	+ Falsch tiefes Resultat	+ interferierende Substanzen als glykiertes Hämoglobin gemessen
Immunoassay	Spezifisches HbA_{1c}	- korrekte Messung des HbA_{1c}	- korrekte Messung des HbA_{1c}	- korrekte Messung des HbA_{1c}	- korrekte Messung des HbA_{1c}

+ störender Einfluss; - kein Einfluss
* Fetales Hämoglobin erhöht: z.B. bei hereditärem persistierendem fetalem Hämoglobin, in der Schwangerschaft, bei Diabetes mellitus

Tabelle 2

Glykierte („glykolysierte“) Hämoglobine (Übersicht). Ausgangssubstanz ist das HbA_0 (bestehend aus 2 α- und 2 β-Ketten).

glykierte Hämoglobine			involvierte Zucker
Glykiertes HbA_0*			α2(β-ε-Lys-Glucose)2
HbA_1	HbA_{1a}	HbA_{1a1}	α2(β-N-Frucose-1,6-Biphosphat)2
		HbA_{1a2}	α2(β-N-Glucose-6-Phosphat)2
	HbA_{1b*}		α2(β-N-Hexose)2
	HbA_{1c*}		α2(β-N-Glucose)2
*bei Diabetes mellitus erhöht			

Tabelle 2 zeigt die Glykohämoglobine in der Übersicht und gibt an, welche Subfraktionen bei Diabetes mellitus erhöht sind. Eine zur Glykierung analoge, nicht-enzymatische, konzentrationsabhängige Kondensationsreaktion von Hämoglobin findet im übrigen auch mit zahlreichen anderen Produkten statt: beispielsweise mit Isocyanat, einem Dissoziationsprodukt von Harnstoff, welches besonders bei der Urämie anfällt. Dies führt zwar nicht zu glykiertem, aber zu analog verändertem, modifiziertem Hämoglobin, welches die HbA_1/HbA_{1c}-Bestimmung stören kann.

Klinische Bedeutung des Glykohämoglobins (HbA_1/HbA_{1c})

Die HbA1/HbA1c-Bestimmung ermöglicht die Beurteilung der mittleren Blutglukosekonzentration der vorausgegangenen 6 bis 8 Wochen, da der mittlere Blutzucker positiv mit dem Glykohämoglobin korreliert. Dabei wird in der Regel von einer linearen Beziehung ausgegangen, was im klinisch relevanten Blutglukosebereich erlaubt ist. Die Mittellage des Blutzuckers (in mmol/l) lässt sich anhand der beiden folgenden Formeln abschätzen:

$[1{,}46 \times HbA_1] - 5{,}12$
beziehungsweise
$[2{,}02 \times HbA_{1c}] - 5{,}19$ (zur Vereinfachung empfehlen wir, $[HbA_{1c} \times 2] - 5$ zu rechnen)
(errechnet für die Biorad-Minisäulen nach Berger und Flückiger [26]).

Für die klinische Beurteilung ist es dabei unwesentlich, ob HbA_1 oder HbA_{1c} gemessen wird. In *frischen* Blutproben korreliert nämlich das HbA_{1c} eng mit dem HbA_1 (HbA_1 = 1,18 HbA_{1c} + 1,67, Korrelationskoeffizient 0,97. Bei *gelagerten* Blutproben jedoch ist das HbA_{1c} zuverlässiger als HbA_1.
Ursprünglich ging man davon aus, dass die Normwerte für HbA_{1c} altersunabhängig sind. Später haben dann zahlreiche Autoren eine altersabhängige HbA_{1c}-Zunahme aufzeigen können. Auch betreffend Geschlechtsabhängigkeit liegen unterschiedliche Angaben vor. Einerseits wurden bei Frauen im Vergleich zu Männern leicht erhöhte HbA_{1c}-Werte gefunden. Diese Befunde könnten eventuell auf eine höheren fetalen Hämoglobin-Gehalt zurückzuführen sein. Flückinger et al. haben nämlich bei spezifischer HbA1c-Bestimmung mittels Diamat-Analyzer, welcher fetales Hämoglobin von HbA_{1c} abtrennt , keine geschlechtsspezifischen Unterschiede feststellen können. Aber auch mittels HPLC-Methode haben Carrera et al. kürzlich keine Abhängigkeit vom Geschlecht objektivieren können. Definitiv wird die Frage nach Alters- und Geschlechtsabhängigkeit der HbA_{1c}-Normwerte wohl erst nach Einführung einer internationalen Standardisierung in der HbA_{1c}-Bestimmung geklärt werden können, da erst unter dieser Voraussetzung der Vergleich internationaler epidemiologischer HbA_{1c}-Daten zulässig wird.
Da diverse Studien gezeigt haben, dass bei Typ-2-Diabetes eine gute Korrelation zwischen *Nüchtern*-Blutglukose und Glykohämoglobin besteht, wurde von einzelnen Autoren vorgeschlagen, bei Diabetes Typ 2 die Nüchtern-Glukose anstelle des HbA_1/HbA_{1c} zu bestimmen. Diese Korrelation wird neuerdings aber wieder in Frage gestellt.
Unbestritten aber ist die gute Korrelation zwischen mittlerer Blutglukosekonzentration und Glykohämoglobin. Wichtige diesbezügliche Daten basieren auf der bereits erwähnten DCCT-Studie. Im Rahmen dieser Untersuchung wurden bei insgesamt 278 Typ-1-Diabetikern ein Jahr lang vierteljährlich das HbA_{1c} sowie ein 7 Messungen umfassendes 24-Stunden-Blutglukoseprofil bestimmt [44] und die Resultate miteinander korreliert. Das Ergebnis war hochsignifikant (Korrelationskoeffizient 0,80, $p < 0{,}0001$). Basierend auf diesen Daten wissen wir, dass eine Zunahme des HbA_{1c} um 1% einer Zunahme des mittleren Blutglukosewerts von 1,99 mmol/l entspricht.
Betreffend Stoffwechselkontrolle bei Diabetes mellitus wird heute empfohlen, dass das HbA_{1c} <7% betragen sollte (≪gute≫ Diabeteseinstellung), sofern der verwendete Assay auf den Normbereich 4 bis 6% kalibriert ist (das bedeutet, dass eine Normwerterhebung mit dem betreffenden Assay bei nichtdiabetischen Individuen mehrheitlich Werte zwischen 4 und 6% ergab). Liegen die HbA_{1c}-Werte bei einem Patienten mehrfach über 8%, so wird ein Überdenken der Diabetes-Therapie und eine neue Therapieeinstellung angeraten. Diese Empfehlungen gehen allerdings davon aus, dass eine zertifizierte HbA_{1c}-Bestimmungsmethode zur Anwendung gelangt. Das bedeutet, es liegt ein Methodenvergleich mit dem in der DCCT verwendeten Assay als Referenz vor. Bei Typ-1-Diabetikern sollte dabei die Bestimmung des HbA_{1c} im Abstand von 3 und bei nicht-insulinabhängigen, relativ stabilen Diabetikern von mindestens 6 Monaten erfolgen. Das HbA1c ist kein Diabetes-mellitus-Diagnosekriterium. Zwar erhoffte man sich für die Diagnostik eine Ablösung des aufwendigen oralen Glukose-Toleranztests (oCTT) durch die HbA_{1c}-Bestimmung, jedoch ergaben entsprechende Studien ganz entscheidende Diskrepanzen. Die HbA_{1c}-Bestimmung hat ihren hervorragenden Platz somit ausschließlich in der Diabeteskontrolle.

HbA_1/HbA_{1c}-Bestimmung: Allgemeines

Meist wird für die Bestimmung von Glykohämoglobin venöses Blut verwendet, die Bestimmung im Kapillarblut ist aber ebenfalls möglich. Die Bestimmung erfolgt meist aus au EDTA- oder Heparinblut. Heparin-Iodoacetet ist nicht geeignet. Bei Verwendung von Oxalat ist die Lagerbarkeit der Proben herabgesetzt. Bei Raumtemperatur verändert sich HbA_{1c} kaum, während HbA_{1a+b} innerhalb weniger Tage ansteigen kann. Der Postversand von Blutproben zur HbA_{1c}-Bestimmung ist möglich.

HbA_1/HbA_{1c}-Bestimmung: Methoden

Der quantitative Nachweis der nicht-enzymatischen Glykierung von Proteinen ist sehr anspruchsvoll und insgesamt störanfällig. Zahlreiche Faktoren können HbA_1/HbA_{1c}-Assays beeinflussen, und zwar je nach Assay in ganz unterschiedlichem Ausmass. Es stellt sich deshalb die Frage nach dem besten, am wenigsten störungsanfälligen Assay, insbesondere da es heute bereits über 20 verschiedene HbA_{1c}-Messmethoden gibt, die zum Teil unterschiedliche Glykierungsprodukte erfassen. Bis heute gibt es aber keinen allgemeinen Goldstandard. Je nach klinischer Situation weist die eine oder andere Methode Vorteile auf. So ist beispielsweise der Immunoassay der HPLC-Methode bei Vorliegen von carbamyliertem Hämoglobin überlegen. Die HPLC-Methode dagegen gilt als ≪gold standard≫ zum Erfassen von Varianten-Hämoglobinen (äußern sich als zusätzlicher ≪peak≫ im HPLC-Chromatogramm, welche elektrophoretisch dann weiter analysiert werden können.
Die wichtigsten HbA_{1c}-Assaymethoden sind:

1. Ionenaustauschchromatographie (IAC, in Makro- oder Minisäulen; Auftrennung der Hämoglobin-Subfraktionen nach Ladung),
2. HPLC (automatisierte Version der IAC auf einem HPLC-Gerät),
3. Elektrophorese (in Agargel; HbA_{1c} wandert bei pH 6,3 in Richtung Kathode),
4. Affinitätschromatographie (beispielsweise Boronataffinitätschromatographie, BAC),
5. Immunoassay-Verfahren.

Ionenaustauschchromatographie, Affinitätschromatographie und Immunoassay-Methode sollen im folgenden kurz besprochen werden.

Ionenaustauschchromatographie
(IAC, inkl. HPLC)

Für die Bestimmung von HbA_{1c} im klinisch-chemischen Labor ist die Kationenaustauschchromatographie weit verbreitet, sei es als automatisierte Version auf einem HPLC-Gerät oder manuell betrieben mit Minisäulen. Die Methode wurde 1971 von Trivelli et al. eingeführt. In der Folge konnte die Analysezeit durch Entwicklung selbstgepackter oder kommerzieller Mikrosäulen verkürzt werden. Grundlage der Methode ist die Veränderung der Ladung des Hämoglobin-Moleküls durch N-terminale Modifikation mit Glukose (HbA_{1c} und andere N-terminal veränderte Hämoglobine). Diese Hämoglobin-Modifikationen binden weniger gut an negativ geladenes Harz als HbA_0. 1979 wurden in vivo schnell fluktuierende HbA_{1c}-Werte beschrieben. Es zeigte sich, dass bei der Chromatographie labile Zwischenprodukte (Schiff-Basen) offensichtlich mitgemessen wurden. In der Folge wurden Methoden entwickelt, mittels welcher dieses Prä-HbA_{1c} abgetrennt werden kann, beispielsweise durch Dialyse der Hämolysate (aufwendig) oder durch Inkubation der Erythrozyten mit physiologischer Kochsalzlösung. Durch letzteres kann etwa die Hälfte des labilen HbA_{1c} entfernt werden. Als weitere „Eliminatoren“ wurden Semicarbazid und Borat eingeführt. Dennoch kann die HPLC-Methode durch eine Vielzahl von Faktoren gestört werden, wobei Varianten-Hämoglobine und modifizierte Hämoglobine (beispielsweise Hämoglobin-Carbamylierung bei Urämie) im Vordergrund stehen.

Affinitätschromatographie (BAC)

Boronatgruppen bilden im Alkalischen mit der cis-Diostruktur, wie sie in nicht-enzymatisch glykosylierten Proteinen vorliegt, Komplexe aus. Die Boronataffinitätschromatographie (BAC) erlaubt daher die spezifische Messung des gesamten glykierten Hämoglobins. Die Resultate können aber für HbA_{1c} standardisiert werden (HbA_{1c}-Äquivalente). Weil bei der Affinitätschromatographie sowohl Hämoglobine zurückgehalten werden, die am N-terminalen Ende glykiert wurden, als auch solche, die an den ε-Aminogruppen von Lysin glykiert wurden, sind die Werte für glykierte Hämoglobine, die mit Boronataffinitätschromatographie bestimmt wurden, jeweils typischerweise höher als diejenigen, die mit Ionenaustauschchromatographie gemessen wurden. Neuere Methoden sind automatisiert und drücken das Resultat neben dem total glykierten Hämoglobin als standardisiertes HbA_{1c}-Äquivalent aus.

Immunoassays

Der erste Immunoassay für HbA_{1c} basierte auf einem polyklonalen Schaf-Antikörper. Antiseren und monoklonale Antikörper gegen Hämoglobin, das N-terminal oder an ε-Aminogruppen von Lysin durch Glukose modifiziert wurde, haben die Weiterentwicklung von Immunoassays ermöglicht. Es wurden monoklonale Antikörper gegen das glykierte Valin und das N-terminale Ende der β-Kette des Hämoglobins erzeugt, die aufgrund ihrer hohen Spezifität die übrigen glykierten Hämoglobine (HbA_1 und HbA_{1b}, labiles HbA_{1c}, glykiertes HbA_0) und glykierte Hämoglobin-Varianten nicht miterfassen (spezifische Methode). Auch carmamylierte Hämoglobine werden nicht mitgemessen. Das Verfahren basiert beispielsweise auf Inhibition von Latex-Immunagglutination und kann als Einzelprobenverfahren durchgeführt werden. Daneben existieren auch ≪enzyme-linked immunosorbent assays≫ (ELISA) und immunoturbidometrische Verfahren (für längere Serien, Multisampletesting) mit halb- oder vollautomatisierten Analysegeräten. Für Einzelmessungen in einem Praxislabor gibt es präkalibrierte Geräte mit Fertigreagenzien, welche die Hemmung einer Latex-Immunaggltination messen. Die vollautomatisierte Messung dauert dabei noch etwa 6 Minuten.

HbA_1/HbA_{1c}-Bestimmung: allgemeine Einschränkungen

Transfusionen, Anämien und verkürzte Erythrozyten-Überlebensdauer (beispielsweise bei Spharozytose) stören die HbA_{1c}-Bestimmung unabhängig vom verwendeten Assay.
Ein einmaliger akuter Blutverlust von 450 ml bei einer Blutspende verursacht beispielsweise eine HbA_1- und HbA_{1c}-Erniedrigung von 0,5% mit einem Nadir durchschnittlich 6 bis 8 Wochen nach erfolgter Blutentnahme (Latenz bedingt durch protrahierte Retikulozytose). Wiederholte Aderlässe (beispielsweise im Rahmen einer Hämochromatose-Therapie) haben eine stärkere Abnahme zur Folge (gezeigt für HbA_1). Auch bei hämolytischen Anämien beeinflusst die Verkürzung der Erythrozyten-Lebensdauer das Glykohämoglobin bzw. das HbA_{1c}. Aufgrund dieser gut dokumentierten Beziehung zwischen der Lebensspanne der Erythrozyten und dem Glykohämoglobin wurde interessanterweise angeregt, den Schweregrad hämolytischer Anämien anhand des Glykohämoglobin-Verlaufs zu monitorisieren. Bei nicht-hämolytischen Anämien (beispielsweise Eisenmangelanämie) ist das HbA1 in Abhängigkeit vom Gehalt an fetalem Hämoglobin bzw. von der Bestimmungsmethode unverändert oder leicht erhöht. Komplizierend kommt hinzu, dass sich oft bei Diabetikern eine verkürzte Erythrozyten-Lebensdauer findet, speziell bei Vorliegen einer Niereninsuffizienz oder einer Mikroangiopathie. Im Einzelfall ist es unumgänglich, nebst dem HbA_{1c} auch ein rotes Blutbild sowie die Retikulozytenzahl zu bestimmen, um die genannten, nicht Assay-spezifischen Störfaktoren aufzudecken. Neuerdings wurde sogar angeregt, bei entsprechendem klinischen Verdacht die Erythtozyten-Lebensdauer durch Bestimmung des erythrozytären Kreatins abzuschätzen und im Einzelfall das gemessene HbA1c mittels Korrekturformel anzupassen.
Neben diesen Faktoren führen vor allem *pathologische* Hämoglobine bei *Hämoglobinopathien* (Varianten-Hämoglobine), modifizierte Hämoglobine (beispielsweise infolge von Carbamylierung bei Niereninsuffizienz) bzw. ein zu hoher Gehalt an fetalem Hämoglobin zu Assaystörungen und somit zu HbA_{1c}-Messwertverfälschungen.

Einige Routinebestimmungsmethoden trennen zwischen HbA_{1c} und fetalem Hämoglobin nicht auf, wie der Tabelle 1 zu entnehmen ist. Dies führt bei erhöhtem fetalem Hämoglobin zur Fehlbeurteilung, da fetales Hämoglobin mitgemessen wird. Nun ist das fetale Hämoglobin bei Diabetikern durchschnittlich erhöht, und zwar beim Typ 1 stärker als beim Typ 2. Fetales Hämoglobin kann auch genetisch bedingt persistieren oder durch Schwangerschaft bedingt ansteigen. In einem solchen Fall ist es unumgänglich, eine Methode zu wählen, welche zwischen Glykohämoglobin und fetalem Hämoglobin differenziert, beispielsweise Affinitätschromatographie oder Immunoassay-Verfahren. Auch mittels HPLC kann fetales Hämoglobin identifiziert werden. Deutlich seltener ist das Vorhandensein von Hämoglobin-Varianten wie Hämoglobin H, Hämoglobin Hijiyama, Hämoglobin Hafnia, Hämoglobin K oder Hämoglobin J (Hämoglobinopathien). In Österreich beispielsweise wurde für Hämoglobin-Varianten eine Prävalenz von 0,059% ermittelt. Teils sind pathologische Hämoglobine negativer als Hämoglobin-A-geladene, weswegen teils falsch hohe HbA_1- Werte resultieren können. Hämoglobinopathien sollten vermutet und durch Hämoglobin-Elektrophorese gesucht werden, wenn eine deutliche Diskrepanz zwischen der aufgrund der Blutzuckerbestimmung erwarteten Diabeteseinstellung und dem gemessenen HbA_{1c}-Wert besteht.

Weiter können Hämoglobin-*Modifikationen* zu einer Störung der HbA_{1c}-Bestimmung führen. Die klinische wohl relevanteste solche Störung entsteht durch Carbamylierungsreaktion (von Hämoglobin) bei Niereninsuffizienz/Urämie. Dadurch kann es zur ganz beträchtlichen Verfälschung der HbA_{1c}-Werte kommen, mit HbA_1-Anstieg bis zu 3%. Die Carbamylierungsreaktion führt unter anderem dazu, dass auch bei nicht diabetischenPatienten falsch hohe Werte für glykiertes Hämoglobin gefunden werden können. Das carbamylierte Hämoglobin entsteht durch Interaktion von terminalen Hämoglobin-Aminogruppen mit Isocyanidsäure. Das Isocynat selbst entsteht durch spontane Dissoziation von Harnstoff. Carbamyliertes Hämoglobin coeluiert mit HbA_{1a+b} und mit HbA_{1c}. Gestört werden einzig die ladungsabhängigen Trennverfahren (HPLC und Elektrophorese), nicht jedoch die Affinitätschromatographie bzw. die Immunoassays. HbA_1 und HbA_{1c} sind bei Urämie deshalb nur dann zuverlässige Parameter zur Beurteilung der durchschnittlichen Blutzuckereinstellung, falls geeignete Messverfahren eingesetzt werden. Es gilt auch zu berücksichtigen, dass es bei Urämie zu einer Verkürzung der Erythrozyten-Lebensdauer und zur hyporegeneratorischen Anämie (Erythropoietin-Mangel) kommen kann. Kompliziert wird die Situation bei therapeutischem Einsatz von Erythropoietin (Zunahme der Retikulozyten). Nakao et a. haben für solche Patienten eine HbA1c-Korrekturformel vorgeschlagen (unter Einbezug von Hämatokrit und Reikulozyten).

Auch Salizylate beeinflussen Glykohämoglobin. Bei Aspirin-Langzeittherapie (mehr als 500 mg/Tag über mehrere Wochen) wird Hämoglobin bis zu 5% actyliert. Die Acetylierung hat eine verstärkte negative Ladung zur Folge, was zu Veränderungen in der Elektrophorese und Ionenaustauschchromatographie / HPLC führt. Acetyliertes Hämoglobin wandert dabei analog zum HbA_{1c} schneller und kann somit zu einem falsch hohen HbA1c-Resultat führen. Die Langzeittherapie mit kleineren Mengen von Acetylsalicylaten (200-300 mg/Tag) oder eine nur kurz dauernde Verabreichung von deutlich höheren Dosierungen (2000 mg/Tag während einer Woche) scheinen keinen klinisch relevanten ≪falschen≫ Anstieg des Glykohämoglobins zur Folge zu haben. Bei starkem Alkoholkonsum sind die HbA_{1c}-Werte in Abwesenheit einer Glukoseintoleranz erhöht, bedingt durch ein Hämoglobin mit HbA1c-Mobilität. Ein solches Hämoglobin tritt bei einem Alkoholkonsum von 150 bis 200g/Tag auf und normalisiert sich nach Absetzen des Alkoholkonsums mit einer Halbwertzeit von 11 Tagen. Die Struktur dieser ≪alkoholischen≫ HbA_{1c}-Komponente ist nicht identifiziert. Allerdings sind die Einflüsse von Aspirin und Alkohol klinisch oft vernachlässigbar.

Die Inkubation von Hämoglobin mit β-Lactam-Penicillin ergibt penicilloyiertes Hämoglobin mit Hb_{1c}-Mobilität, die Glykierung an und für sich bleibt unverändert. Das HbA_{1c} erscheint deshalb bei Patienten unter solcher Therapie falsch erhöht

Seltenere Ursachen für Verfälschung der HbA_{1c}-Werte (falsch hohe Werte) sind: eine Therapie mit Phenobarbital oder Hydroxyurea, eine chronische Bleivergiftung bei Kindern und eine Galaktosämie. Da Galaktose reaktiver ist als Glukose, kommt es hierbei zu einer gesteigerten, durch Galaktose-bedingten Glykierung von Hämoglobin. Tabelle 3 gibt eine Übersicht über klinische Situationen, welche HbA_1/HbA_{1c}-Werte verändern können.

Tabelle 3

Klinische Situationen mit Veränderung des HbA_1/HbA_{1c}

falsch tief	falsch hoch
Hämoglobin S, Hämoglobin C	fetales Hämoglobin > normal oder 0,5%
Hämoglobin D*	Urämie (mit oder ohne Hämodialyse)
Hämolytische Anämie	chronische Eisenmagelanämie
Kongenitale Spharozytose	Hypertriglyzeridämie
akuter Blutverlust	Alkohol
Zustand nach Erythrozyten-Transfusion	Aspirin
	β-Lactam-Antibiotika
	Bleivergiftung
	Hydroxyurea

*falls mit HPLC-Methode gemessen: sowohl falsch hohe als auch falsch tiefe Resultate

HbA_1/HbA_{1c}-Bestimmung: methodenspezifische Einschränkungen

Tabelle 1 zeigt in der Übersicht, welche Methode durch welche Faktoren spezifisch gestört werden kann.

Affinitätschromatographie

Die Affinitätschromatographie ist relativ unempfindlich gegenüber Schwankungen von pH und Temperatur. Sie misst allerdings das gesamte glykierte Hämoglobin. Vielleicht widerspiegelt diese Subfraktion den durchschnittlichen Blutzuckerstatus auch realitätsgetreuer als das HbA_{1c} allein. Hämoglobin-Varianten oder labile Aldiminformen interferieren nicht mit der HbA_{1c}-Messung.

Ionenaustauschchromatographie und HPLC

Temperatur und pH, Schiff-Base-Intermediate (labiles Hba1c, sog. Pra-HbA1c muss vor Messung entfernt werden), zu hoher fetaler Hämoglobin-Gehalt, Hämoglobin-Varianten, hohe Triglyzerid- oder Bilirubin- Werte können mit der HbA_{1c}-Bestimmung interferieren.
Wie einige andere Routinebestimmungsmethoden trennen auch diese Verfahren nicht automatisch zwischen HbA_{1c} und fetalem Hämoglobin (s.Tab.1), was bei den oben erwähnten Umständen mit erhöhtem fetalem Hämoglobin zur Fehlbeurteilung führen kann. Allerdings kann fetales Hämoglobin – sowie auch Hämoglobin-Varianten – mittels HPLC separat identifiziert werden. In Anwesenheit von fetalem Hämoglobin empfiehlt es sich allenfalls, die Glykierung von Hämoglobin mit spezifischer Methodik zu bestimmen. Je nach Ladung des Varianten-Hämoglobins können bei HbA_{1c}-Bestimmungen mit der Kationenaustauschchromatographie falsch hohe (fetales Hämoglobin, Hämoglobin H) oder falsch tiefe Werte (Hämoglobin S, C und D) resultieren. Im ersten Fall haben die Hämoglobin-Varianten zusätzliche negative Ladungen und können zusammen mit der HbA_1-Fraktion eluieren und dadurch eine Überschätzung des Glykohämoglobins verursachen. Ein abnormes Hämoglobin sollte deshalb aktiv gesucht werden, falls die mittels Ionenaustauschchromatographie ermittelten HbA_{1c}-Werte unerwartet hoch (Varianten-Hämoglobin eluiert mit HbA_1-Fraktion) oder unerwartet tief (Varianten-Hämoglobin eluiert mit HbA_0-Fraktion) ausfallen. Bei den bekannteren – aber insgesamt seltenen – Hämoglobin-Varianten S, C und D ist aufgrund der gegenüber Hämoglobin A positiveren Ladung die Elution verzögert, und die glykierten Formen des Varianten- Hämoglobins werden bei der Sammlung von HbA_1 nicht erfasst. Da aber das Ausmass der Glykierung von Hämoglobin S,C und D mit demjenigen von Hämoglobin A vergleichbar ist und die Lebensdauer der Erythrozyten von heterozygoten Trägern dieser Varianten-Hämoglobine unverändert ist, lässt sich die Blut zuckermittellage dennoch mittels Messen der Hämoglobin-Glykierung erfassen, wobei aufgrund des konstanten Varianten-Hämoglobin-Gehalts eine Korrektur des falsch tiefen HbA_{1c}-Wertes vorgenommen werden kann.
Eine massive Hypertriglyzeridämie ergibt bei der $HbA_{1(c)}$-Bestimmung wegen der Lakteszenz falsch hohe Werte, sofern das Blut nicht gewaschen wird.

Dasselbe gilt für die Hyperbilirubinämie. Die Interferenz tritt allerdings erst ab hohen Triglyzeridwerten auf. Sie kann durch geeignete Aufbereitung der Zellen (Waschen) eliminiert werden. Da die Hypertriglyzeridämie bei Diabetes mellitus bekanntermaßen ein relativ häufiges Problem darstellt, sollte diese technische Einschränkung der Ionenaustauschchromatographie unbedingt berücksichtigt werden. Auch eine Bilirubin- Interferenz kann durch Waschen eliminiert werden.

Immunoassays

Immunoassays mit monoklonalen Antikörpern haben den Vorteil, dass sie spezifisch HbA_{1c} messen, labiles HbA_{1c} (Schiff-Base-Intermediate) nicht mit erfasst wird und die Methode durch fetales Hämoglobin und auch durch carbamyliertes Hämoglobin (bei der Urämie) kaum gestört wird.

Testperformance

Es sollten für jeden verwendeten Assay die folgenden Testcharakteristika bekannt sein: Spezifität (HbA_1, HbA_{1c}, fetales Hämoglobin?), Normbereich und Präzision (Variationskoeffizient, CV). Die Präzision betreffend, sind die folgenden Variationskoeffizientwerte von Interesse: Intra-Labor- bzw. Intra-Assay-Variationskoeffizient und Inter-Methoden-Variationskoeffizient (wobei mindestens ein Methodenvergleich mit einer Referenzmethode vorliegen sollte, beispielsweise mit nicht kommerzieller säulenchromatographischer Methode). Weiter sollten sämtliche Labors, welche HbA_{1c}-Bestimmungen anbieten, an Ringversuchen beteiligt sein (Inter-Labor-Variationskoeffizient). Zudem sollten Messvergleiche mit stabilen Standards vorliegen.Trotz großen Bemühungen sind HbA_{1c}-Assays international aber immer noch nicht standardisiert, im Gegensatz etwa zu den Quick-Bestimmungsmethoden (INR), weil logistische, methodologische und technische Probleme noch ungelöst sind. HbA1c-Werte vom gleichen Patienten, die in verschiedenen Labors mit der gleichen Assay-Methode oder in nur einem Labor mit verschiedenen Assays bestimmt wurden, sind somit nur beschränkt vergleichbar.

„Gute“ Blutzuckerwerte – „schlechtes“ HbA_{1c} oder umgekehrt

Wie erwähnt korreliert das HbA_{1c} gut mit der mittleren Blutglukosekonzentration. Findet sich aber eine Diskrepanz zwischen gemessenem und erwartetem HbA1c-Wert („gute“ Blutzuckerwerte – „schlechtes“ HbA_{1c} oder umgekehrt), so sollten zuerst Compliance-Probleme ausgeschlossen werden (Patient gibt beispielsweise falsch tiefe Blutzuckerwerte an). In einem nächsten Schritt sollte nach für den verwendeten Assay spezifischen und unspezifischen Störfaktoren (beim Patienten) gefahndet werden. In solchen Fällen kann es sinnvoll sein, Hämoglobin und Retikulozytenzahl zu bestimmen, eine Hämoglobin-Elektrophorese oder aber eine HbA_{1c}-Doppelbestimmung zu veranlassen. Ergibt die Doppelbestimmung mit einem anderen Assay (in der Regel in einem Zweitlabor) einen deutlich anderen Wert, so müssen Assay-spezifische Störfaktoren in Betracht gezogen werden.
Diskrepante Befunde zwischen HbA_{1c}-Wert und mittlerer Blutglukosekonzentration können aber nicht immer erklärt werden - und finden sich im übrigen auch bei Nicht-Diabetikern. Es wurde versucht, dieses Phänomen durch eine „Stoffwechselveranlagung“ zu erklären (high and low „glycators“). Demnach würde das Ausmaß der nicht-enzymatischen Glykierung von Hämoglobin bei einzelnen Individuen nicht einzig durch die relativen Konzentrationen von Glukose und Hämoglobin bestimmt, sondern noch durch andere, nicht identifizierte Faktoren. Diese Überlegungen sind jedoch spekulativer Natur. Nichtsdestotrotz ist das HbA_{1c} in Einzelfällen nicht aussagekräftig, das heißt, es korreliert schlecht mit den tatsächlich vorhandenen Blutglukosewerten. In solchen Fällen wird zusätzlich die Bestimmung von Fruktosamin empfohlen.

Fruktosaminbestimmung

Das Fruktosamin ist eine Sammelbezeichnung für glykierte unspezifische Serumproteine, hauptsächlich glykiertes Albumin, welches eine Halbwertzeit von 14 bis 20 Tagen hat. Der Vorgang der Glykierung geschieht analog zum Prozess bei der HbA1c-Entstehung. Die Fruktosaminbestimmung ist als Routine-labormethode verfügbar, im Gegensatz zur spezifischen Bestimmung von glykiertem Albumin.

Der Fruktosaminwert korreliert mit der mittleren Blutglukosekonzentration der vorangegangenen 2 Wochen und eignet sich deshalb zur „kurzfristigen“ Beurteilung der Stoffwechsellage, beispielsweise im Rahmen einer Schwangerschaft. Der Normalbereich der kalorimetrischen Bestimmung mit Nitrotetrazoliumblau wird mit <285 μmol/l angegeben. Da Fruktosaminergebnisse einen kürzeren Zeitraum repräsentieren, dürfen sie bei Diabetikern nicht unkritisch mit den HbA_{1c}-Werten verglichen werden. Wichtig ist die Bestimmung von Fruktosamin bei Diabetikern, bei denen HbA1c-Werte nicht aussagekräftig sind (hochgradige Anämie, Urämie, Vorhandensein von Hämoglobin-Varianten).

Tabelle 4

HbA_{1c}-Bestimmung: Relevante Fragen zur Methodik

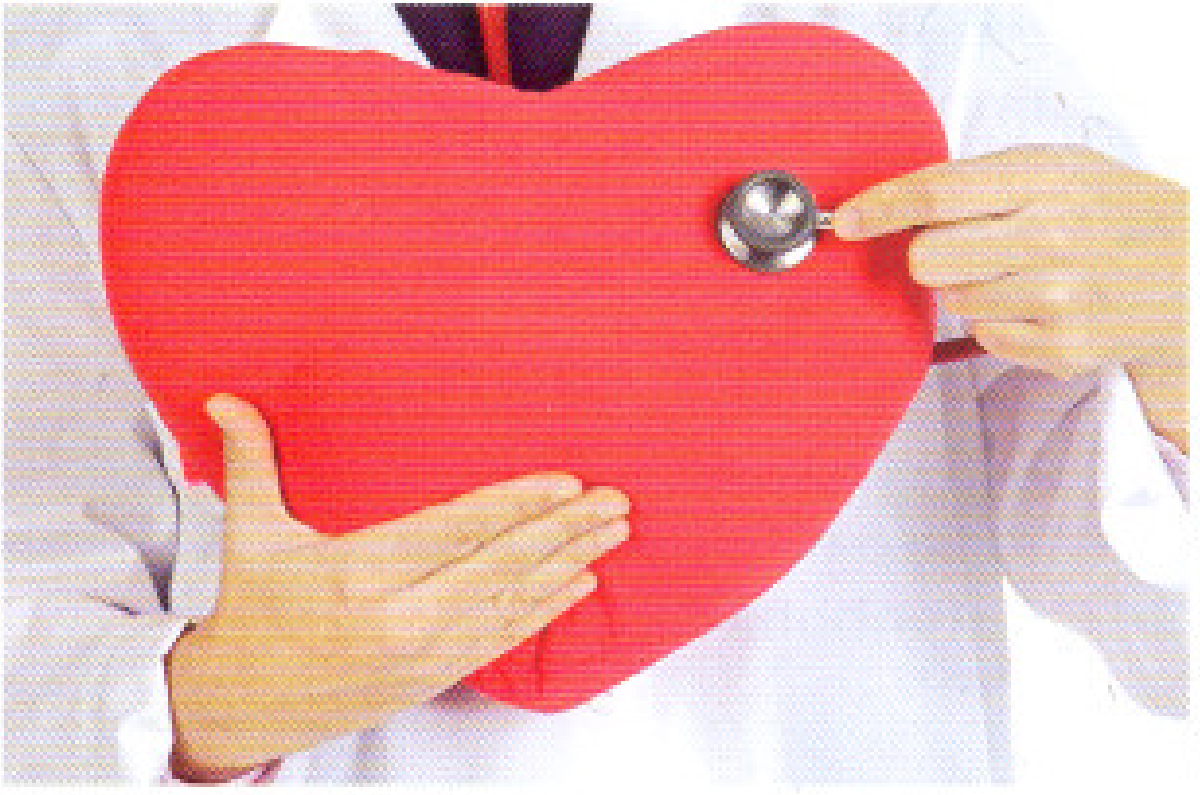
Mit welchem Assay wird das HbA_{1c} bestimmt?
Liegt ein Methodenvergleich mit der DCCT-Referenzmethode vor?
Welches ist der Referenzbereich für diesen Assay (HbA1c-Werte für Nicht-Diabetiker)?
Welcher HbA1c-Zielbereich lässt sich daraus für die Diabetestherapie ableiten?
Wie ist die Testgenauigkeit?
Ist das involvierte Labor an Ringversuchen beteiligt?
Welches sind Assay-spezifische Störfaktoren? Liegen solche beim Patienten vor?
Liegen beim Patienten Assay-unspezifische, die HbA1c-Bestimmung generell störende Faktoren vor?

Schlussfolgerungen

Die regelmäßige HbA_{1c}-Bestimmung ist heute fester Bestandteil der modernen Diabeteskontrolle und -therapie. Sie sollte bei Diabetes mellitus Typ 1 alle 3 und bei stabil eingestelltem Typ-2-Diabetes mindestens alle 6 Monate durchgeführt werden. Dabei wird häufig übersehen, dass die HbA_{1c}-Bestimmung relativ störanfällig ist. Die American Diabetes Association (ADA) empfiehlt aus diesem Grund, bei allen Diabetikern initial –quasi im Sinne einer Störfaktor-Profilbestimmung – ein Hämoglobin, die Retikulozyten sowie die Hämoglobin-Elektrophorese zu bestimmen, letzteres vor allem zum Erfassen von fetalem Hämoglobin und pathologischen Hämoglobinen. Wir selbst empfehlen die Durchführung der genannten Analysen nur bei Vorliegen einer erheblichen Diskrepanz zwischen gemessenem und erwartetem HbA_{1c}-Wert („gute“ Blutzuckerwerte – „schlechtes“ HbA_{1c}). Allerdings sollten in einem solchen Fall auch Compliance-Probleme ausgeschlossen werden. Zudem empfehlen wir bei Auftreten solcher Diskrepanzen, sich betreffend des verwendeten Assay sachkundig zu machen (s. Tab. 4) und eventuell eine Doppelbestimmung mit einem anderen Assay (in der Regel in einem Zweitlabor) in Auftrag zu geben, wobei mit Vorteil ein Assay gewählt wird, der sich vom ersten methodisch unterscheidet (s. Tab. 1). Sinnvoll ist beispielsweise die Kombination von HPLC und Immunoassay, gelingt es doch hierdurch, Varianten-Hämoglobine zu entdecken.

Verkürzte Lebenserwartung

Typ-2-Diabetiker



© Jose Manuel Gelpi / www.fotolia.com

Untersuchung – Menschen mit einem stark erhöhten Risiko für Typ-2-Diabetes erkranken fast dreimal so häufig an einem Herzinfarkt und ihre Lebenserwartung ist um etwa 13 Jahre verkürzt. Ebenso erleiden sie fast doppelt so häufig einen Schlaganfall wie Menschen mit sehr geringem Risiko. Dies sind die Ergebnisse der Potsdamer EPIC-Studie, die die Zusammenhänge zwischen Ernährung, Krebs, Typ-2-Diabetes und Herz-Kreislauf-Erkrankungen untersucht.

Kürzlich entwickelten Wissenschaftler basierend auf den Daten der Potsdamer EPIC-Studie den Deutschen Diabetes-Risiko-Test. Mit diesem interaktiven Online-Test (www.dife.) kann jeder Erwachsene auf einfache, aber sehr präzise Weise sein persönliches Risiko bestimmen, in den nächsten fünf Jahren an einem Typ-2-Diabetes zu erkranken.

Quelle: www.idw.de

LANDES
APOTHEKERKAMMER
RHEINLAND-PFALZ
Körperschaft des öffentlichen Rechts

Landesapothekerkammer Rheinland-Pfalz · Am Gautor 15 · 55131 Mainz

Herrn Geschäfsführer
Ted Bachmann
Micro-Medical Instrumente GmbH
Falkensteiner Straße 4
61462 Königstein im Taunus

Ihr Zeichen	Unser Zeichen	Datum
	T/Eb	21. April 2009

Referenzschreiben zur Diabetestour

Sehr geehrter Herr Bachmann,

am 28.03.2009 hat der Kirchheim-Verlag Mainz in der Rheingoldhalle einen patientenorientierten Eintages-Kongress mit dem Titel Diabetestour durchgeführt. Neben zahlreichen Pharmaherstellern und beteiligten Organisationen war die Landesapothekerkammer Rheinland-Pfalz mit einem Stand zum Thema Qualität in der Patientenmessung vertreten. Dort erwarteten die Besucher 2 Angebote zur Prävention und Gesundheitsvorsorge: zum Einen eine unabhängige Überprüfung der Patientengeräte und zum Anderen eine Kostenlose $HbA1_c$-Messung. Der zweite Teil wurde ermöglicht durch die kompetente Unterstützung der beiden Experten Frau Sabine Lube-Bode und Herrn Urban von der Micro-Medical Instrumente GmbH, die mit neuesten Geräten Ihres Hauses den neuen Quo-Test$A1_c$ am Patienten durchführten. Für mehrere 100 Besucher konnte damit modernste Sofortdiagnostik aus Kapillarblut vor Ort umgesetzt werden. Die Dokumentation der Messergebnisse und der große Anklang bei den Betroffenen weist die Leistung des Quo-Test $A1_c$-Gerätes mit dem Support von Micro-Medical Instrumente GmbH als Referenz für ähnliche Veranstaltungen aus.

Wir bedanken uns bei Ihrem Haus für die gute Zusammenarbeit.

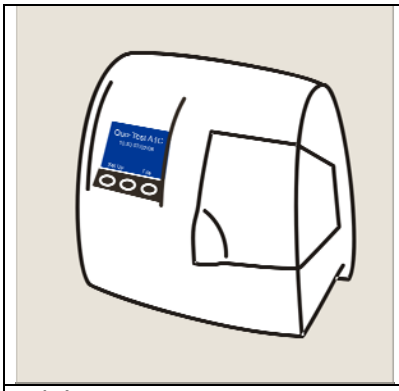
Mit freundlichen Grüßen
Landesapothekerkammer Rheinland-Pfalz

Apotheker Joachim Thoss
Leiter der Abteilung Pharmazie

Landesapothekerkammer Rheinland-Pfalz
Am Gautor 15 · 55131 Mainz
Tel. 0 61 31 / 27 01 2-0 · Fax 0 61 31 / 270 12 22

Postbank Ludwigshafen (BLZ 545 100 67) Kto. 247 74 - 671
Mainzer Volksbank (BLZ 551 900 00) Kto. 14 045 017
Deutsche Apotheker- und Ärztebank eG (BLZ 550 608 31) Kto. 0 001 067 745

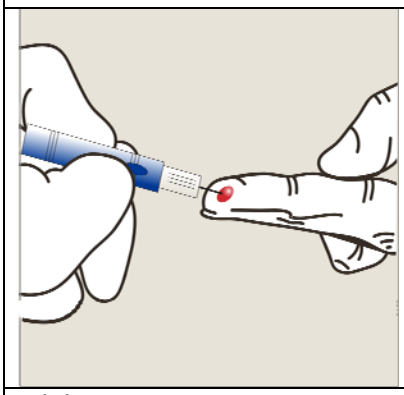
Quo-Test A1C Kurzanleitung



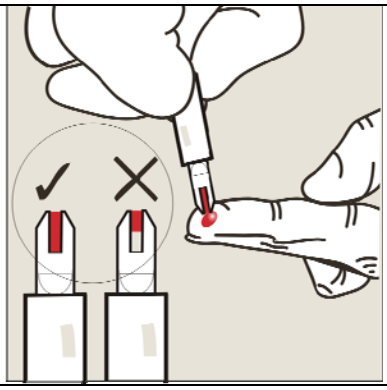
Schritt 1
Sie können einen Test ausführen, wenn Quo-Test und das Datum auf dem Bildschirm angezeigt werden.

Schritt 2
Bevor Sie ein neues Testkartuschen-Los verwenden, scannen Sie den Barcode mit den Kalibrierungsdaten CAL, der sich auf der Innenklappe der Kartuschen-schachtel befindet, mit Hilfe des Barcode-Lesegeräts ein. Halten Sie den Scanner nah an den Karton und drücken Sie die Taste, bis Sie einen Signalton hören.

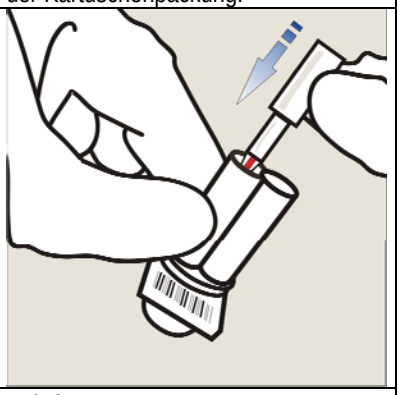
Schritt 3
Wenn die Testkartusche bei Raum-temperatur gelagert wurde, können Sie diese direkt verwenden. Wenn sie im Kühlschrank gelagert wurde, lassen Sie diese 30 Minuten auf Raumtemperatur erwärmen, bevor Sie sie aus der Kartuschenpackung nehmen. Der Blutkollektor befindet sich ebenfalls in der Kartuschenpackung.



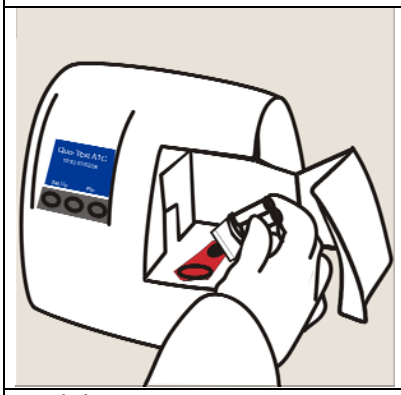
Schritt 4
Verwenden Sie eine Lanzette, um in den Finger zu stechen, um einen guten Tropfen Blut in ungefähr derselben Breite wie vom Blutkollektor zu erhalten.



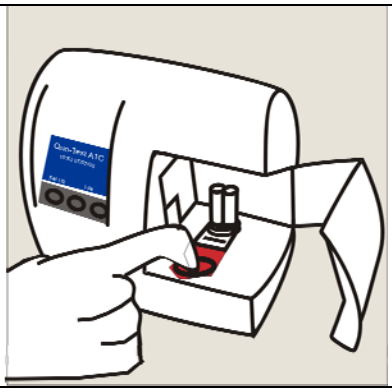
Schritt 5
Setzen Sie das spitze Ende des Blutkollektors in den Tropfen Blut. Das Blut sollte die Kollektoraufnahme vollständig ausfüllen.



Schritt 6
Setzen Sie den Blutkollektor in die Öffnung oben an der Kartusche. Stellen Sie sicher, dass Sie den Blutkollektor vollständig in die Kartusche eingeführt haben und er nicht herausschaut.

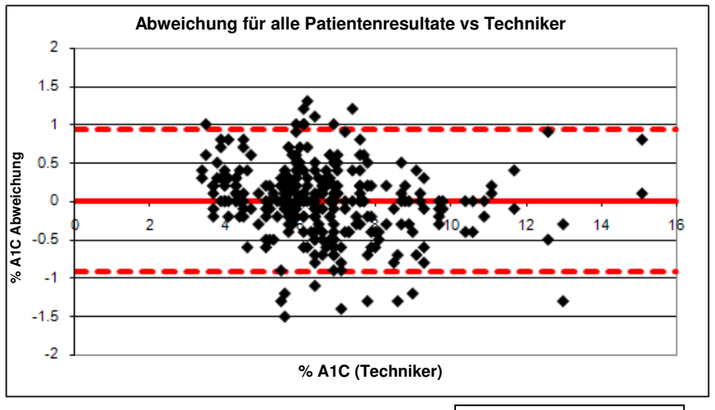


Schritt 7
Öffnen Sie sofort die Tür des Analyser und platzieren Sie die Testkartusche in die Öffnung auf der Rückseite des Fachs. Stellen Sie sicher, dass die Kartusche fest sitzt.



Schritt 8
Ziehen Sie den roten Schieber auf sich zu. Die Testkartusche befindet sich nun in der richtigen Position. Schließen Sie die Gerätetür. Der Test wird sofort gestartet.

Schritt 9
Wenn der Test abgeschlossen ist, wird das Resultat auf dem Bildschirm angezeigt. Öffnen Sie die Tür und schieben Sie den roten Schieber nach hinten. Nehmen Sie die Kartusche heraus und entsorgen Sie sie. Schließen Sie die Tür.



Mittlere Abweichung = 0,008 % A1C
95 % CI = 0,941 bis -0,924 % A1C

Literaturhinweise

1. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. N Engl J Med 1993; 329:977–986.
2. Standards of Medical Care in Diabetes (2008). Recommendations of the American Diabetes Association. Diabetes Care. 31:S12-S34. 2008.
3. Defining the Relationship Between Plasma Glucose and HbA1c: Analysis of glucose profiles and HbA1c in the Diabetes Control and Complications Trial. Curt L. Rohlfing, Hsiao-Mei Wiedmeyer, Randie R. Little, Jack D. England, Alethea Tennill, and David E. Goldstein. Diabetes Care 25: 275-278.
4. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Lancet 1998; 352: 837–853.

Quo-Test A1C Test Gebrauchsanleitung

ACHTUNG: Bitte lesen Sie den Inhalt dieser Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie den Test verwenden.

Testkartusche vorbereiten

Quo-Test A1C-Testkartuschen sollten in einem Kühlschrank bei einer Temperatur von 2 bis 8 °C aufbewahrt werden. Bitte nehmen Sie die Kartuschen mindestens 30 Minuten vor dem Gebrauch aus dem Kühlschrank. Die Testkartusche **muss** vor dem Gebrauch auf Raumtemperatur erwärmt werden. Das Ablaufdatum ist auf der Außenseite der Testkartuschenverpackung aufgedruckt. Testkartuschen dürfen nach diesem Datum nicht mehr verwendet werden.

Zweckbestimmung

Der Quo-Test A1C-Analyser und das Reagenz-Testsystem sind für den quantitativen *In vitro*-Nachweis von glykosyliertem Hämoglobin vorgesehen, das aus einer Vollblut-Probe aus dem Finger oder von einer Venenpunktion stammt.

Das Testsystem dient zum Management und zur Behandlung von Diabetes sowie zur Überwachung der langfristigen glykämischen Kontrolle von Diabetikern. Erhöhte Konzentrationen von glykosyliertem Hämoglobin weisen bei einem Patienten auf einen unkontrollierten Diabetes hin.

Quo-Test Hämoglobin A1C-Kontrollen dienen dazu, die Genauigkeit und Präzision des quantitatives Nachweises von Hämoglobin A1C auf dem Quo-Test A1C Analyser zuverlässig zu überwachen.

Beschreibung des Quo-Test A1C Tests

Der Quo-Test A1C Test verwendet eine Technologie, die mit der in vielen Krankenhauslabors verwendeten Technologie vergleichbar ist. Diese wird als Boronat-Affinitäts-Technologie bezeichnet.

Wenn die Blutprobe zur Quo-Test A1C-Kartusche hinzugefügt und die Kartusche in den Analyser gesetzt wurde, werden die roten Blutkörperchen aufgebrochen, um das Hämoglobin freizusetzen. Der reaktive Bestandteil im Puffer wird anschließend an das Hämoglobin A1C gebunden, und diese Bindung wird durch Überwachung der Fluoreszenz des aktiven Bestandteils gemessen. Das Resultat wird nach vier Minuten auf dem Bildschirm angezeigt. Das A1C-Resultat wird am selben DCCT/NGSP-Standard ausgerichtet, der in Krankenhäusern verwendet wird. Ein Quo-Test A1C-Resultat ist daher mit dem eines Krankenhauslabors vergleichbar.

Inhalt der Kartuschenverpackung

15 Quo-Test A1C-Testkartuschen & Blutkollektoren in Plastikbeuteln.
1 Karte mit Kalibrierungsdaten (auf dem Verpackungsdeckel durch das Symbol CAL gekennzeichnet)
1 Kurzanleitung
1 Gebrauchsanleitung

Außerdem benötigen Sie eine Lanzette, um Blut aus Ihrem Finger zu entnehmen.

Aktive Bestandteile

Zum Lieferumfang der Kartusche gehören die folgenden Reagenzien:
Boronat-Fluorophor-Konjugat,
Plastikküvette mit Ammonium-Acetat-Puffer, Lysis-Agens und Natriumazid (< 0,1 %).
Mit EDTA und Tensid behandeltes Blutproben-Entnahmegerät.

Den Quo-Test A1C-Test kalibrieren

Der Quo-Test-Analyser und die Kartuschen wurden so konzipiert, dass sie ein A1C-Resultat liefern, das entsprechend den Empfehlungen der Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) kalibriert sind. Die DCCT war eine bahnbrechende Multicenter-Studie, die erhöhte A1C-Konzentrationen eindeutig mit Komplikationen in Verbindung bringt, die mit Diabetes assoziiert sind[1]. Das Resultat des Quo-Test-Assays kann daher vom Arzt als Mittel zur Überwachung der Krankheit des Patienten verwendet werden. Die mit dem Quo-Test A1C-Testsystem erhaltenen Resultate sind unter Verwendung von Referenzproben, die vom European Reference Laboratory und des NGSP zur Verfügung gestellt werden, auf die DCCT zurückzuführen.

Gebrauchseinschränkungen

Verwendung nur unter ärztlicher Aufsicht.
Nur zur Verwendung in der *In-vitro*-Diagnostik.
Testkomponenten nicht über das Verfallsdatum hinaus verwenden.
Den Test gemäß den Anleitungen auf der Verpackung lagern.
Der Quo-Test A1C-Test darf nicht bei Patienten mit schwerer Anämie oder anderen Zuständen verwendet werden, die zu einer reduzierten Lebensdauer der roten Blutkörperchen führen.

Warnhinweise & Vorsichtsmaßnahmen

Nur zur Verwendung in der In-vitro-Diagnostik.
Darf weder bei Menschen noch Tieren intern verwendet werden.
Nach Abschluss des Tests müssen alle Inhalte sorgfältig entsorgt werden.
Das Vorhandensein von Löchern in der Kartuschenpackung, Silikongel oder sichtbare Deformationen an der Kartusche sind ein Hinweis darauf, dass die Kartusche für Tests nicht verwendet werden sollte.
Das gesamte Equipment unter geeigneten Bedingungen gemäß den Benutzerhandbuch verwenden.
Wenn eine Fehlermeldung angezeigt wird, ziehen Sie bitte die Kurzanleitung zu Rate oder wenden Sie sich unter an den Kundensupport unter +44 1932 220124. Der Kundensupport ist Montags bis Freitags von 8.00 Uhr bis 17.00 Uhr verfügbar.

Analyser

Der Quo-Test A1C-Test ist für die Verwendung auf dem Quo-Test-Analyser vorgesehen.

Probennahme und -vorbereitung

Verwenden Sie eine Lanzette, um in den Finger zu stechen, um einen guten Tropfen Blut zu erhalten. Verwenden Sie anschließend den Blutkollektor, der in der Packung der Testkartusche enthalten ist, um, wie in der Kurzanleitung beschrieben, eine kleine Probe zu nehmen.

Quo-Test A1C-Testkartuschen mit venösen Blutproben verwenden

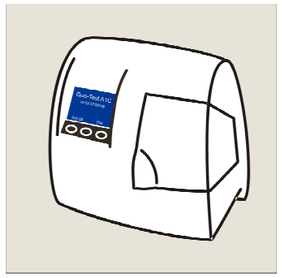
Verwenden Sie dieses Verfahren für venöse Blutproben (die in EDTA-Tuben erfasst werden). Venöse Proben können vor Gebrauch maximal zehn Tage im Kühlschrank aufbewahrt werden:

- Wenn die Blutprobe im Kühlschrank gelagert wurde, lassen Sie sie auf Raumtemperatur erwärmen und stellen Sie sicher, dass sie ordnungsgemäß gemischt wird.
- Verwenden Sie eine kalibrierte Pipette, um einen 10-ul-Tropfen Blut auf eine nicht absorbierende Oberfläche zu geben.
- Nehmen Sie mit dem Blutkollektor eine kleine Blutprobe auf.
- Führen Sie den Test wie gewöhnlich aus.

QUOTIENT DIAGNOSTICS LIMITED

Quotient Diagnostics Ltd, Russell House, Molesey Road, Walton on Thames, Surrey, KT12 3PE, GB

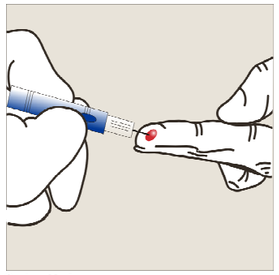
Testverfahren - So führen Sie einen Quo-Test A1C-Test aus



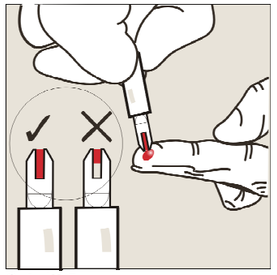
Schritt 1
Sie können einen Test ausführen, wenn Quo-Test und das Datum auf dem Bildschirm angezeigt werden.

Schritt 2
Bevor Sie ein neues Testkartuschen-Los verwenden, scannen Sie den Barcode mit den Kalibrierungsdaten CAL, der sich auf der Innenklappe der Kartuschenschachtel befindet, mit Hilfe des Barcode-Lesegeräts ein. Halten Sie den Scanner nah an den Karton und drücken Sie die Taste, bis Sie einen Signalton hören.

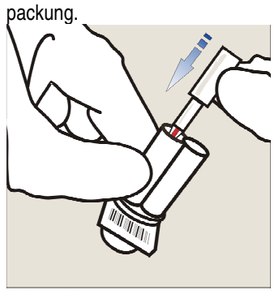
Schritt 3
Wenn die Testkartusche bei Raumtemperatur gelagert wurde, können Sie diese direkt verwenden. Wenn sie im Kühlschrank gelagert wurde, lassen Sie diese 30 Minuten auf Raumtemperatur erwärmen, bevor Sie sie aus der Kartuschenpackung nehmen. Der Blutkollektor befindet sich ebenfalls in der Kartuschenpackung.



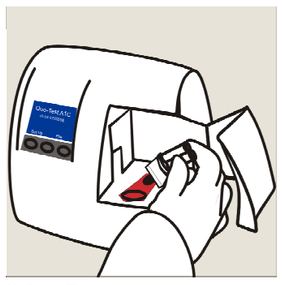
Schritt 4
Verwenden Sie eine Lanzette, um in den Finger zu stechen, um einen guten Tropfen Blut in ungefähr derselben Breite wie vom Blutkollektor zu erhalten.



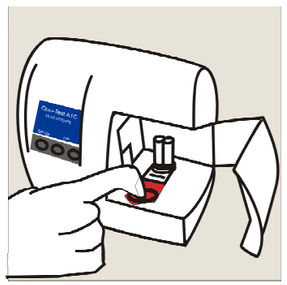
Schritt 5
Setzen Sie das spitze Ende des Blutkollektors in den Tropfen Blut. Das Blut sollte die Kollektoraufnahme vollständig ausfüllen.



Schritt 6
Setzen Sie den Blutkollektor in die Öffnung oben an der Kartusche. Stellen Sie sicher, dass Sie den Blutkollektor vollständig in die Kartusche eingeführt haben und er nicht herausschaut.



Schritt 7
Öffnen Sie sofort die Tür des Analyser und platzieren Sie die Testkartusche in die Öffnung auf der Rückseite des Fachs. Stellen Sie sicher, dass die Kartusche fest sitzt.



Schritt 8
Ziehen Sie den roten Schieber auf sich zu. Die Testkartusche befindet sich nun in der richtigen Position. Schließen Sie die Gerätetür. Der Test wird sofort gestartet.

Schritt 9
Wenn der Test abgeschlossen ist, wird das Resultat auf dem Bildschirm angezeigt. Öffnen Sie die Tür und schieben Sie den roten Schieber nach hinten. Nehmen Sie die Kartusche heraus und entsorgen Sie sie. Schließen Sie die Tür.

Wenn eine Fehlermeldung angezeigt wird, ziehen Sie bitte die Kurzanleitung oder das Analyser-Handbuch zu Rate.

Sie können auch die Bildschirmanweisungen befolgen.

Resultate
Wenn der Test abgeschlossen ist, wird das Resultat auf dem Bildschirm angezeigt. Das Resultat wird auf dem Bildschirm angezeigt, bis Sie die Analyser-Tür öffnen und die Testkartusche herausnehmen. Weitere Informationen zum Abrufen vorheriger Testresultate aus dem Speicher des Analysers finden Sie im Analyser-Handbuch.

Kalibrierung
Jedes Los Testkartuschen wurde werkseitig so kalibriert, das ein DCCT/NGSP-basiertes Resultat ausgegeben wird. Die Kalibrierungsdaten für jedes Los Kartuschen, CAL, befinden sich auf der Innenklappe jeder Kartuschenschachtel. Gehen Sie wie folgt vor, um ein neues Los Kartuschen zu verwenden:

- Stellen Sie sicher, dass der Barcode-Scanner am Analyser angeschlossen ist. Anweisungen hierzu finden Sie im Analyser-Handbuch.
- Um eine Kartusche aus dem neuen Los zu verwenden, führen Sie den Test einfach wie gewöhnlich aus. Nach dem Start des Tests wird auf dem Bildschirm die Meldung "Scanne Los-Nr. XXXX Barcode" angezeigt.
- Richten Sie den Barcode-Scanner auf den Barcode, der sich auf der Innenklappe der Kartuschenschachtel befindet, und drücken Sie die Barcode-Scanner-Taste. Der Analyser gibt einen Signalton aus, wenn er die Kalibrierungsdaten erfasst hat, und wechselt dann zum normalen Testbildschirm zurück.
- Das Testresultat wird wie üblich angezeigt.
- Dieses Verfahren müssen Sie erst dann wieder ausführen, wenn Sie ein neues Los Kartuschen verwenden.

Wenn Sie die Daten auf dem Etikett nicht einscannen, dann wird die Meldung "Scanne Los-Nr. XXXX Barcode" angezeigt, bis Sie die Analyser-Tür öffnen und die benutzte Kartusche herausnehmen. Es können erst dann wieder Resultate ermittelt werden, wenn die Kalibrierungsdaten für das neue Los Kartuschen in den Analyser eingegeben wurde.

Qualitätskontrolle
Mit den Quo-Test A1C-Testkartuschen sollte das Quo-Test A1C-Kontroll-Kit verwendet werden, um sicherzustellen, dass das System ordnungsgemäß funktioniert. Das Kit enthält zwei Kontrollen, eine Kontrolle Level 1 (Normal) und eine Kontrolle Level 2 (Abnormal). Beide Kontrollen sollten bei der Qualitätskontrolle verwendet werden.
In folgenden Fällen sollten Qualitätskontrollen ausgeführt werden:

- Mit jedem neuen Testkartuschen-Los.
- Mit jeder neuen Testkartuschen-Lieferung.
- Jedes Mal, wenn Sie vermuten, dass das Testresultat falsch sein könnte, die Testkartuschen nicht ordnungsgemäß gelagert wurden, der Benutzer mit dem Testverfahren nicht vertraut ist, oder wenn Sie glauben, dass ein Benutzer den Test nicht ordnungsgemäß ausgeführt hat.
- Verwenden Sie die Kontrollen gemäß den Qualitätsstandards, die von Ihrer Organisation oder Ihrem Labor festgelegt wurden. Wenn die Kontrollen die Resultate nicht innerhalb der in der Gebrauchsanleitung für das Kontrollkit angegebenen Bereiche liefern, wenden Sie sich an Ihren lokalen Distributor oder an den Kundensupport.
- Bitte folgen Sie der Gebrauchsanleitung, die zum Lieferumfang jeder Box Qualitätskontrollen gehört, um sicherzustellen, dass das richtige Verfahren ausgeführt wird.
- Mit dem Quo A1C-Test dürfen nur Quo-Test-Kontrollen verwendet werden.

Erwartete Werte
Der normale Bereich für A1C bei nicht-diabetischen Personen liegt zwischen 4 %und 6 %.[3] Die American Diabetes Association empfiehlt einen Zielwert von < 7 % für ein effektives Diabetes-Management, um die langfristigen diabetischen Komplikationen zu minimieren[2]. Bei einer Konzentration über 7 % sollte ein intensiveres Diabetes-Management in Erwägung gezogen werden.[4] Weitere Informationen dazu, wie Sie Ihren Blutzuckerspiegel reduzieren, erhalten Sie bei Ihrem Arzt.

Leistungsmerkmale des Quo-Test A1C-Tests

Methodenvergleich
Quo-Test A1C-Resultate wurden zu zwei verschiedenen Gelegenheiten mit zwei kommerziell erhältlichen Assays verglichen. Der Vergleich mit dem DCA 2000 ergab eine lineare Pearson-Regression von r = 0,971 (j = 0,911 + 0,688, n = 50) und r = 0,98 (j = 0,925 + 0,505, n = 48). Der Vergleich mit dem Tosoh Auto-Analyser ergab eine lineare Pearson-Regression von r = 0,984 (j = 0,912 + 0,434, n = 50) und r = 0,989 (j = 0,977 + 0,08, n = 48).

Genauigkeit
Blutproben mit hohen (9,9 %) und niedrigen (5,3 %) A1C-Werten wurden 20 Tage lang auf einem Quo-Test-Analyser jeden Morgen und Nachmittag zweifach getestet. Die Gesamtpräzision für die 80 Replikate der hoch- und niedrigwertigen Proben betrug 2,49 % bzw. 2,82 %.

Linearität und Testbereich
Es wurden hoch- und niedrigwertige Blutprobenpools (Bio-Rad Lyphochek) verwendet, um 11 Linearitätsstandards zu erstellen, indem die hoch- und niedrigwertigen Blutpools miteinander verdünnt wurden. Diese Standards wurden anschließend mit dem Quo-Test A1C-Assay getestet, um den Linearbereich des Assays zu ermitteln. Der Quo-Test A1C-Test hat einen linearen Arbeitsbereich von 4 % bis 17 % A1C. Wenn ein Resultat außerhalb dieses Bereichs liegt, wird auf dem Analyser "Resultat zu niedrig" bzw. "Resultat zu hoch" angezeigt.

Störende Substanzen
Ein Einfluss von Bilirubin (20 mg/dl), Cholesterol (500 mg/dl), Creatinin (30 mg/dl), Triglycerid (1.500 mg/dl), Harnsäure (20 mg/dl), Acetaminophen (20 mg/dl), Ascorbinsäure (3 mg/dl), Dopamin (13 mg/dl), Ibuprofen (40 mg/dl), Salicylat (50 mg/dl), Tetracyclin (4 mg/dl), Tolazamid (100 mg/dl) und Tolbutamid (100 mg/dl) konnte nicht festgestellt werden.

Hämatokrit und Hämoglobin
Der Quo-Test A1C-Test ist unbeeinflusst von Hämoglobinkonzentrationen in Patientenproben von 58 bis 204 g/l und in Proben mit % A1C-Werten von 5,2 % bis 12,35 %.

Hämoglobinvarianten
Der Quo-Test A1C-Test ist unbeeinflusst durch die folgenden Hämoglobinvarianten. Hb AS, Hb AC, Hb AD, Hb AE, Hb AJ, Hb SS, Hb CC, Hb SC, Hb EE, B-Thalassemie und erhöhtes fötales Hämoglobin (bis zu 30 %).

Verbraucherstudien
Es wurde eine Verbraucherstudie durchgeführt, um die Leistung des Quo-Test A1C-Tests an drei verschiedenen Standorten in den USA in den Händen von ungeschulten Teilnehmern zu untersuchen. Insgesamt 149 Teilnehmer, die das System niemals zuvor verwendet hatten, testeten sich selbst doppelt und ihre Resultate wurden mit denen eines Technikers verglichen. Die lineare Regression für die ungeschulten Benutzer im Vergleich zum Techniker betrug r = 0,97 (y = 0,953x + 0,3, n = 298), was bestätigte, dass die Resultate der erstmaligen Benutzer denen des geschulten Bedieners entsprachen. Die Abweichung für die Resultate der ungeschulten Benutzer ist im folgenden Diagramm dargestellt.